

非浸潤性乳管癌（DCIS）の増加と病理組織診断

病理診断科

岩崎 沙理

要 旨

乳癌の増加にともなって、非浸潤性乳管癌（Ductal carcinoma in situ : DCIS）が増加している。当院においても、乳癌検体に占めるDCISの割合は増加しており、病理診断の重要性は増している。まず最初に、DCISの診断が適切かどうかと、浸潤癌への移行はないかが、重要である。良性の乳管内増殖性疾患や、前癌状態である異型乳管過形成や平坦型上皮異形成とは、慎重な鑑別を要する。次に、DCISである場合、核異型度は3段階のうちどれか、面疱壊死はないか、増殖パターンは充実性か、切除断端は陰性か陽性か等が、追加治療の適応や局所再発のリスクに関わるために重要である。DCISは単一の疾患というよりも、遺伝学的に大きく2つの系統に分けられることが分かってきており、経過も予後も異なっている。このうち、異型度の低いDCISは、浸潤癌になるリスクが低く予後がかなり良いことが分かってきている。乳癌は総じて5年生存率が高く、癌と診断されてから患者さんは長く乳癌と向き合い生きていく。患者さんにできた個々のDCISに応じた治療選択がなされるべきであり、組織診断によりリスクを適切に評価することで、多様な背景をかかえる患者の要望に沿った選択が可能になる。

キーワード：乳癌、ductal carcinoma in situ、リスク因子

はじめに

日本人の乳癌は増加している。今や日本人女性の最も多くの人がかかる癌である（Figure 1A）。マンモグラフィ検診の普及に連れて、触診では分からなかった早期の乳癌が増えている^{1) 2)}。

非浸潤性乳管癌Ductal carcinoma in situ（以後DCIS）は、乳管内に発生したばかりの非常に早期の癌で、乳管や小葉の外への浸潤を示さないものを指す。WHOの定義では、「上皮の腫瘍性の増殖性病変で、乳腺の乳管や小葉内に限局するもの、細胞異型性が軽度のものから顕著なものまであり、必ずしも浸潤癌に進展するとは限らない」とされている³⁾。アメリカにおいては、マンモグラフィが

普及する以前ではDCISは乳癌全体の2-3%であったのに対し、近年では検診で見つかる乳癌全体の20-25%にも及んでいる⁴⁾。日本でも、アメリカと同様にDCISと診断される人が年々増加している^{1) 2)}。

乳癌の5年生存率は、1993年から現在まで80%を越えており、更に上昇傾向がある（Figure 1B）。他臓器のがんと比べても最も高い。「癌」という言葉から想像する、恐ろしい大変な病気という印象と、乳癌の実態とは少し差がある。DCISのような早期癌の割合が高くなってきており、乳癌と診断された後も長く生きていく人の割合が増加している。

本稿では、増加するDCISの診断と治療に際し、重要な役割を担う病理診断について述べる。

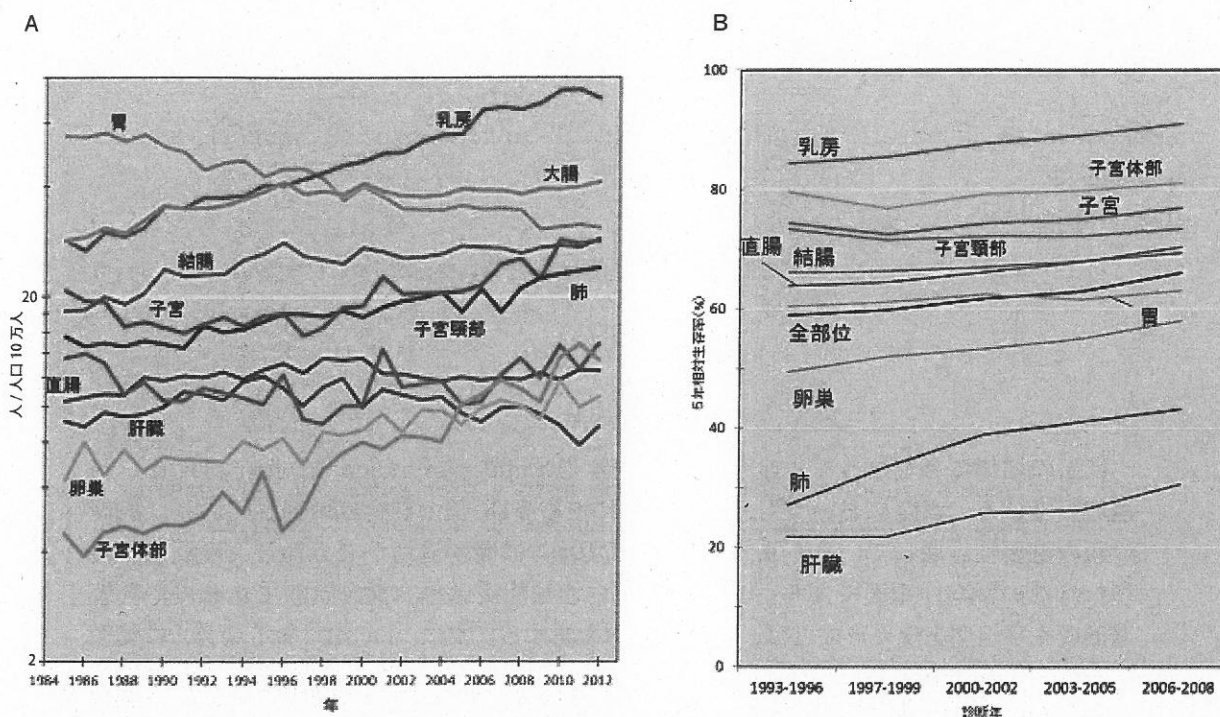


Figure 1

A: 日本人女性における癌の年齢調整罹患率の推移。乳癌罹患率が一番高い。
B: 日本人の主要な癌の5年生存率の推移（国立がんセンターの統計より）。乳癌の5年生存率は他の癌よりも高く推移している。

当院でのDCISの増加

当院の病理診断科で乳癌と診断された検体のうち、DCISの占める割合も、全国的な傾向と同様に上昇傾向を示している。2014年では浸潤癌（pT1以上）62例に対してDCIS（pTis）は18例（22.5%）、2015年では60例に対して17例（21.5%）、

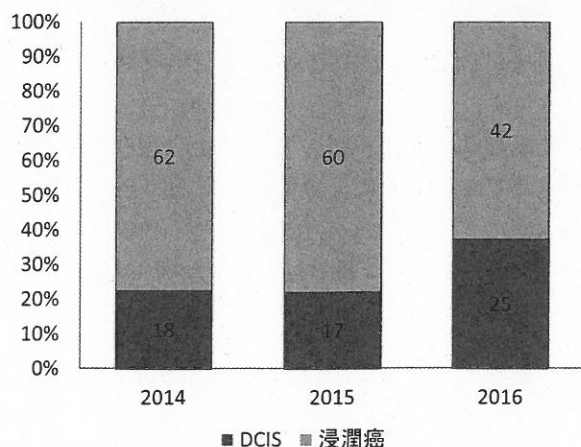


Figure 2: 当院の乳癌検体におけるDCISの割合の推移
DCISの割合が増加傾向を示す。

2016年では42例に対して25例（37.3%）であった（Figure 2）。むしろ全国平均よりもDCISの占める割合が高く、健診が普及している都市部らしい傾向が現れていると考えられる。

DCISの組織診断の実際

DCISは、胃癌や大腸癌での上皮内癌に相当するような早期病変である。取りきることができれば、理論的には転移することもなく完全に治癒する可能性が高いため、DCISかどうか、というのは大変重要である。

生検組織でDCISと考えられた検体では、摘出された手術検体から非常に多数の標本を作製して、本当にDCISかどうか（どこにも浸潤している部分がないか）を徹底的に探す（Figure 3）。取り切れているかどうかが問題になるため、切除断端の評価を厳密に行っている。

また、DCISは、前癌状態であるADH（Atypical ductal hyperplasia）やFEA（Flat epithelial atypia）、良性の乳管内増殖性病変であるUDH（Usual ductal hyperplasia）等と類似している

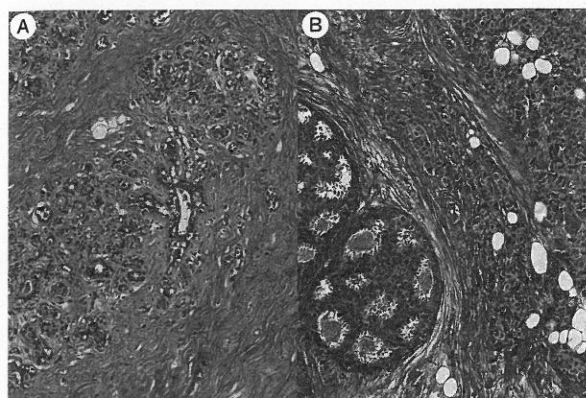


Figure 3

- A : 正常の乳腺組織。終末乳管小葉単位 (Terminal duct lobular unit: TDLU) と呼ばれるこの領域から、ほとんどの乳癌が発生する。
B : 乳癌組織。乳管内癌巣 (左方) および浸潤癌 (右方)。

ことがあり、慎重な鑑別が重要である (Figure 4)。小さな生検における診断は容易でないこともあり、手術をして詳細に検討しなければ、良悪の判断が難しい腫瘍も時として見られる。当院では免疫組織化学染色を加えて慎重に判定している。

乳腺の検体が病理診断部門に提出されたとき、作製する標本の枚数と手間は他の臓器よりもずっと多い。しかし、病変がDCISでよいのか、どんな

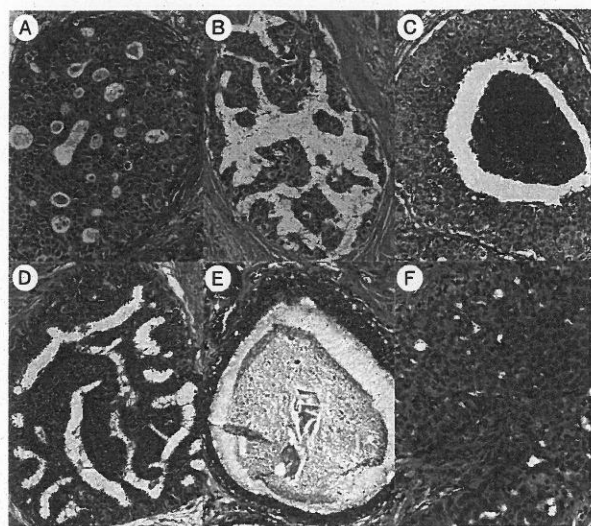


Figure 4

- A : 篩状増殖するDCIS
B : 乳頭状増殖するDCIS
C : 充実性増殖し面壊死を伴うDCIS
D : 異型乳管過形成Atypical ductal hyperplasia (ADH)
E : 平坦型異型病変Flat epithelial atypia (FEA)
F : 通常型乳管過形成Usual ductal hyperplasia (UDH)

追加治療が必要か、どんな薬剤が有効か、放射線照射の量や広さをどうすべきかなど、多くの clinical questionsに答えるためには、多数の標本作製し、癌組織を正確に評価することが大変重要である。日々、良好な組織切片の作製、速やかで的確な評価が望まれていることを痛感する。

DCISの自然経過

DCISの自然経過を知るためには、潜在癌の研究や、諸事情で治療を行わなかったDCIS症例の追跡研究が有用である。前者としては、乳癌以外の疾患で亡くなった方を剖検して調べたところ、浸潤癌が1.3% (0から1.8%の幅あり)、DCISが8.9% (0から14.7%) に見つかったという報告がある⁶⁾。つまり、DCISを持ったまま生き、気づかれずに亡くなる人が10人に1人もいるということになる。後者としては、生検時に良性病変と誤診されていたDCIS症例を追跡したところ、10-15年後に浸潤癌に進展していた割合が14-53%であったという報告がある⁵⁾。これらの研究から、10年以上たっても浸潤を来さず、生命の予後にほとんど影響を及ぼさない大人しいDCISが存在することがわかる。

一方、近年アメリカからなされた報告では、DCISと診断され治療された109,196人の20年後の乳癌死亡率を検討すると、3.3% (95% CI, 3.0%-3.6%) で、一般集団の乳癌死亡率の1.8倍程度であることが分かった⁷⁾。DCISに対し、局所切除および追加の放射線照射が行われても、乳癌死亡率が減少しなかったというのは驚くべき事実である。DCISと診断された後に乳癌で死亡した症例を解析すると、うち54.1%では、浸潤癌として再発しないまま、遠隔転移を来たして死亡していたことが判明した。この研究からは、局所切除や放射線照射では十分に制御できない悪性度の高いDCISが存在することが浮き彫りになってくる。

このような研究の蓄積により、DCISと一括りにされているものの中に、予後がかなり良いものと、そうではないものが混在していることが分かってきている。乳癌治療の個別化が提唱されており、個々の乳癌の形質に合った治療薬が選択される時代になったが、DCISの場合には、現時点でどれくらい本気で治療する必要がある乳癌なのか、どれくらい浸潤癌に進展しやすいDCISかどうか

といった、リスクを的確に分類していくことが、重要であることが分かってきている。

DCISのリスク分類

病理学的にDCISは多面的に解析され、多くの分類が存在する。最も一般的で重要なものとして、核異型度で3段階に分類することが提唱されている³⁾。Low grade、Intermediate grade、High gradeの3つである。Low gradeは小型で単調な、とても大人しい細胞からなっていて、乳管内に乳頭状、あるいは篩状に増殖する (Figure 5A, B)。腫瘍細胞に壊死は認められない。微小な石灰化が見られることがある。Intermediate gradeでは、腫瘍細胞は小型から中型までで、核の大きさや形、クロマチンのパターンに差が出現し、壊死が見られる (Figure 5C, D)。High gradeでは、異型性が強い細胞が、充実性、篩状、あるいは微小乳頭状の増殖を示す (Figure 5E, F)。面疱壊死や不整形

の石灰化が見られる。

High gradeに比べると、Intermediate gradeは0.41倍、Low gradeは0.51倍の局所再発率に留まると報告されている¹³⁾。従って、DCISの核異型度の判定が重要である。

興味深いことに、大腸癌とは異なっており、Low grade DCISがやがてIntermediate gradeになり、High grade DCISへと進展するとは考えられていない。Low grade DCISとHigh grade DCISとでは、遺伝子の異常の蓄積や免疫形質が系統的に異なっていることが分かっており、別個の腫瘍と考えられている (Figure 5)^{8) 9)}。DCISから浸潤癌へ進展するのにどれくらいの期間を要するかは、Low grade DCISでは15年以上、High grade DCISでは平均5年、という報告がある^{10) 11)}。

他にも、様々なリスク因子が報告されている。年齢は重要な因子である。35歳までにDCISと診断された女性の死亡率は、それ以降にDCISと診断された女性に比べて乳癌死亡率が高い (7.8%に対し3.2%)⁷⁾。40歳以下とそれ以降では、10年後に局所再発するリスクは、1.89倍と40歳以下で高くなる¹²⁾。

面疱壊死を伴わないDCISは面疱壊死を伴うDCISに比べて、0.50倍 (95% CI, 0.23-1.06) の局所再発率であり、面疱壊死を示すDCISは局所再発しやすい傾向がある (Figure 4C Figure 5C)¹³⁾。篩状増殖や充実性増殖を示すDCISはそれ以外のものに比べて、それぞれ2.39倍、2.25倍10年後に局所再発する確率が高くなる¹²⁾。あるいは、充実性増殖を示す腫瘍に比べて、篩状増殖は0.47倍、微小乳頭状増殖は0.97倍、乳頭状増殖は0.5倍の局所再発に留まると報告されている¹³⁾。

DCISのサイズが1.0cmから2.0cm未満に比べて、1.0cm未満のものでは局所再発率は0.55倍、2.0cm以上のものでは1.55倍と、サイズの大きいDCISはそうでないDCISより局所再発しやすい傾向を示す¹³⁾。また、切除断端陽性あるいは断端が近いとされたDCISはそうでないDCISの1.73倍 (95% CI, 1.23-2.44) 局所再発する¹⁴⁾。尚、当院では、乳房部分切除時に側方断端の迅速診断を行っており、DCISが断端まで認められる頻度は非常に低くなっている。

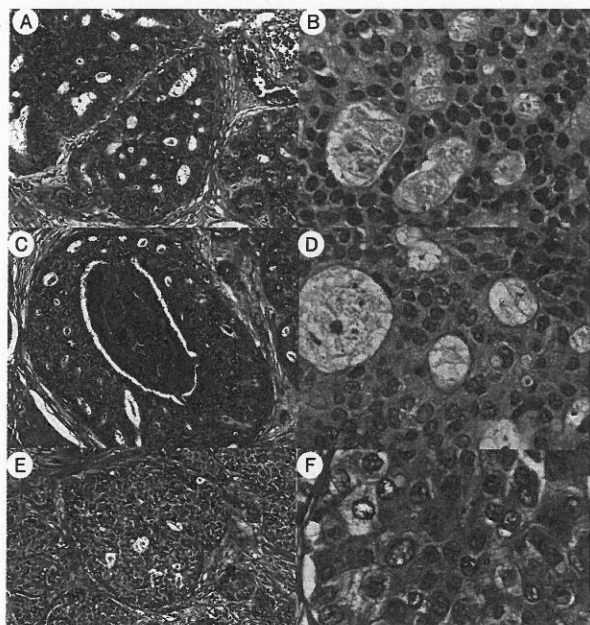


Figure 5

- A : Low grade DCIS (low power field)
- B : Low grade DCIS (high power field)、細胞は均一かつ小型で異型性は目立たない。
- C : Intermediate grade DCIS (low power field)、核はより腫大し、面疱壊死が見られる。
- D : Intermediate grade DCIS (high power field)
- E : High grade DCIS (low power field)
- F : High grade DCIS (high power field)、核の大小不同、クロマチンの粗剛化、胞体の大型化が見られる。

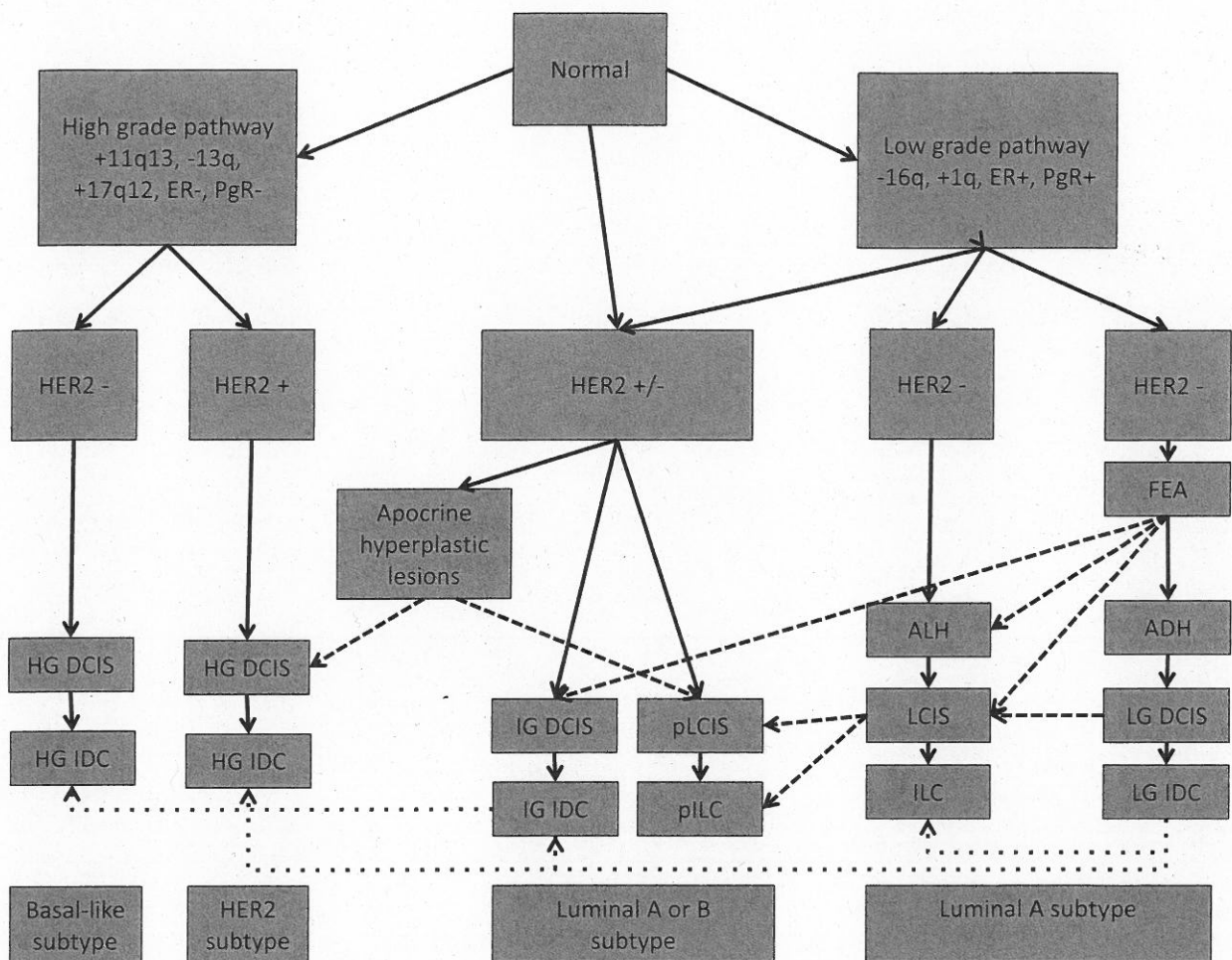


Figure 6：乳癌発生進展に関する分子病理学的模式図（文献8より改変）

乳癌は分子病理学的にhigh grade pathwayとlow grade pathwayの2つに大きく分けられる。ER：Estrogen receptor, PgR：Progesterone receptor, FEA：Flat epithelial atypia, ADH：Atypical ductal hyperplasia, LG：low grade, DCIS：Ductal carcinoma in situ, IDC：Invasive ductal carcinoma, ALH：Atypical lobular hyperplasia, LCIS：Lobular carcinoma in situ, ILC：Invasive lobular carcinoma, pLCIS：pleomorphic LCIS, pILC：pleomorphic invasive lobular carcinoma, IG：Intermediate grade

おわりに

乳癌を抱えて生きる女性が増え、乳癌が女性の人生の質を大きく左右する時代になった。乳癌の病理診断の中でも、DCISの適切な診断と、DCISである場合に、予後を規定する多数の因子を的確に評価することが望まれている。因子の多くは病理組織学的に詳細な解析を要するものであり、病理組織診断が乳癌治療の文字通り中核となっている。総合病院である当院は、術前から術後までの患者さんと主治医のあらゆる希望に沿った治療選択が可能である。患者さんにとってベストな選択に貢献する、質の高い情報を提供できる病理診断科でありたいと常に願っている。

謝 辞

本稿をまとめるにあたり、貴重なご助言をいただいた上徳ひろみ先生に感謝申し上げます。

参考文献

- 1) 中村清吾：乳癌の早期発見と治療。日本人間ドック学会誌 2004；19：91-104.
- 2) 熊倉香，角田博子，負門克典ら：マンモグラフィ検診の精度管理について—精度管理の目標数値を使った新・旧システムの比較。日本乳癌検診学会誌 2004；13：258-264.
- 3) Lakhani SR, Ellis LO, Schnitt SJ et al:

- WHO classification tumours of the breast, 4th, International Agency or Research of Cancer, Lyon, 2012, p86-94.
- 4) NHS breast screening program and association of breast surgery at BASO. An adult of screen-detected breast cancers for the year of screening April 2008 to March 2009. NHS Cancer Screening programs 2010.
- 5) Erbas B, Provenzano E, Armes J et al: The Natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review. Breast Cancer Res Treat 2006 ; 97(2) : 135-44.
- 6) Welch GH, Black WC: Using autopsy series to estimate the disease "reservoir" for ductal carcinoma in situ of the breast: How much more breast cancer can we find? Ann Intern Med. 1997 ; 127(11) : 1023-8.
- 7) Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, et al: Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. JAMA Oncol 2015 ; 1(7) : 888-896.
- 8) Simpson PT, Reis-Filho JS, Gale T et al: Molecular evolution of the breast cancer. J Pathol 2005 ; 205 : 248-254.
- 9) Boecker W: Preneoplasia of the Breast -A new conceptual approach to proliferative breast disease. Elsevier GmbH, Germany, 2006.
- 10) Collins LC, Tamimi RM, Boer HJ et al: Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results form the Nurses' Health study Cancer 2005 ; 203 : 1778-1784.
- 11) Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD, et al: The natural history of low grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. Cancer 2005 ; 103 : 2481-2484.
- 12) Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al: Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: ten-year results of European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853- a study by the EORTC breast cancer cooperative Group and EORTC radiotherapy Group. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 3381-3387.
- 13) Pinder SE, Duggan C, Ellis IO, et al: A new pathological system for grading DCIS with improved prediction of local recurrence: results from the UKCCCR/ANZ DCIS trial. Br J Cancer 2010 ; 103 : 94-100.
- 14) Rudloff U, Jacks LM, Goldberg JI, et al. Nomogram for predicting the risk of local recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. J Clin Oncol 2010 ; 28 : 3672-3769.

Importance of pathological diagnosis of ductal carcinoma in situ of the breast

Sari Iwasaki

Department of Pathology, Sapporo City General Hospital

Summary

Breast cancer has been increasing in Japan. Along with the prevalence of mammography screening, ductal carcinoma in situ (DCIS) is much more frequent than ever. Also, in our hospital, the proportion of DCIS in breast cancer specimens is increasing, and the pathological diagnosis is much more significant. First of all, it is essential to know whether the diagnosis of DCIS is appropriate and whether there are invasive foci or not. Precise differential diagnosis is required between benign ductal proliferative diseases, premalignant lesions like atypical ductal hyperplasia and flat epithelial atypia. Next, in the case of DCIS, the degrees of nuclear grades, whether there is comedo-necrosis, whether the proliferation pattern is solid, and whether the surgical margin is negative or positive should be evaluated, because these factors are related to the risk of local recurrence. DCIS is known to be not a single disease, but genetically divided into two strains, and as a result the course and prognosis for each strain is different. Among them, low grade DCIS is considered to have a very low risk of developing invasive cancer, and to have a much better prognosis. Breast cancer in total has a high 5-year survival rate, and patients have lived a very long time after being diagnosed with breast cancer. Pathologists should evaluate each DCIS appropriately so that the proper treatment will be chosen according to the need of patients having diverse backgrounds.

Keywords: breast cancer, ductal carcinoma in situ, risk factor